

# 第22回 肝炎ウイルスセミナー

日時：2012年10月31日（水曜日）18時より  
会場：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第2会議室

1) 18:00-18:30

国立感染症研究所 ウイルス第二部 李 天成 主任研究官  
「HEVの細胞培養およびその応用」

2) 18:30-19:30

京都大学 ウイルス研究所 土方 誠 准教授  
「C型肝炎ウイルス培養系開発過程で最近わかってきたこと」

## 第22回 肝炎ウイルスセミナー

2012年10月31日

国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第2会議室

18:00-18:30

国立感染症研究所ウイルス第二部 李 天成 主任研究官

### 「HEVの細胞培養およびその応用」

E型肝炎ウイルス(hepatitis E virus, HEV) はエンベロープを持たないプラス一本鎖RNAウイルスであり、現在、ヘペウイルス科 (*Hepeviridae*) ヘペウイルス属 (*Hepevirus*) に分類されている。HEVはE型肝炎の原因ウイルスである。E型肝炎は広く散発的に発生しているが発展途上国でときに大規模に流行することもある。原因病原体が明らかにされる前は経口伝播型非A非B型肝炎と呼ばれてきた。臨床症状はA型肝炎のそれと似ており慢性化することはない。潜伏期間は4週間といわれているA型肝炎より長く、平均6週間である。E型肝炎の一つの特徴は感染妊婦の死亡率が高いことで実に20%に達するという報告もある。これまで先進国ではE型肝炎は輸入感染症として認識されていたが、近年の分子疫学解析から原因ウイルスであるHEVはアメリカや日本などの先進各国にもすでに土着していることが明らかになっている。また、ブタ、イノシシ、シカ、マングース、ウサギ及び野生ラットなどの動物からヒトHEVと極めて類似のウイルスが分離され、HEVはヒトだけではなく家畜や野生動物などにも感染すること、さらにイノシシ、シカ由来のHEVがヒトにも感染することも明らかになっている。E型肝炎は新興再興感染症でもあり人獣共通感染症でもある。HEVの感染をコントロールするためのワクチンの開発が急務である。

現時点ではHEVの理想な実験動物モデルが確立されておらず、その増殖、感染のメカニズムは明らかではない。ウイルスの複製、増殖、感染のメカニズムの解明には細胞培養系もまた欠かせない手法である。これまで我々はヒト肝癌由来細胞PLC/PRF/5細胞を用いてHEVを増殖することに成功した。本セミナーではHEV細胞培養特徴、HEVの安定性および不活化ワクチンの可能性を紹介する。

18:30-19:30

京都大学 ウイルス研究所 土方 誠 准教授

## 「C型肝炎ウイルス培養系開発過程で最近わかってきたこと」

我々の研究室では、これまでに患者由来のC型肝炎ウイルス（HCV）の生活環を再現することが可能な培養細胞系の開発をおこなってきた。まずヒトの肝臓組織から新規に不死化ヒト肝細胞（HuS-E/2細胞）を樹立し、これをさらに立体培養することで、HCVの生活環を再現することに成功している。残念ながら、HCVタンパク質の検出ができないなど、まだその効率はあまり高くないため、ウイルス学的な解析にこの培養系を直接用いることはできない。しかしながら、我々はこれまでこの培養系を改良しつつ、またJFH1培養系などと併用しながら、HCVの生活環に関与する細胞側の要因について以下のような研究を進めてきている。

我々は、特に立体培養下のHuS-E/2細胞において、平面培養下では認められなかったHCVの感染増殖や感染性粒子産生が可能になっていることに着目した。立体培養下で変化するこの細胞の性質の中からHCV生活環に関与するものを同定する試みをおこない、最近、アラキドン酸カスケード、特にその中のトロンボキサンA<sub>2</sub>合成酵素（TXAS）がHCVの感染性粒子産生に関与していることを見出した。これまでの解析からTXASの活性は細胞内においてHCV粒子の感染性の形成に関与することが示唆された。ヒト肝細胞キメラマウスの実験系を用いてTXAS阻害剤の抗HCV薬剤としての効果を検討した結果、投与群においてHCV感染拡大を有意に阻害したため、この薬剤が抗HCV薬の候補のひとつとなることがわかった。

このHCV培養系の改良のため、初代培養ヒト肝細胞とウイルス感染初期応答が類似するHuS-E/2細胞を用いて、未だ不明な点が多いヒト肝細胞の自然免疫機構の解析をおこなっている。これまでにヒト肝細胞では他の多くの細胞とは異なり、IRF7とIFN $\alpha$ 1  $\mu$ PNAの恒常発現を認めた。この恒常発現IFN $\alpha$ 1は培地中に産生されており、この活性をIFN受容体に対する中和抗体等で抑制すると、この細胞のウイルス感染極初期における種々のIFN関連遺伝子発現誘導が低下することがわかった。このことから、この恒常発現IFN $\alpha$ 1がヒト肝細胞の自然免疫反応性を制御している可能性が示唆された。

最後に血清由来HCVの感染増殖を効率良く再現し、またHCVの病原性を解析することが可能な培養系の作成を目的とした新たなヒト肝臓由来細胞の樹立への取り組みについても紹介したい。